

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 785 811

②① N° d'enregistrement national : 98 14679

⑤① Int Cl⁷ : A 61 L 27/00, A 61 F 2/02, 2/12

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 18.11.98.

③⑩ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 19.05.00 Bulletin 00/20.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑩ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : PROCYTECH Société à responsabi-
lité limitée — FR.

⑦② Inventeur(s) : BISSON JEAN LOUIS.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : BEAU DE LOMENIE.

⑤④ COMPOSITION COMPRENANT DES MICROPARTICULES POREUSES ET UN AGENT DE SUSPENSION ET
SON UTILISATION EN TANT QU'IMPLANT.

⑤⑦ L'invention concerne une composition comprenant:
- des microparticules poreuses dont le diamètre des po-
res exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids
moléculaire supérieur à 1000 kilodaltons, et
- un agent de suspension biocompatible,
ainsi que son utilisation pour la fabrication d'un implant
hétérologue histocompatible.

FR 2 785 811 - A1

12/24/05, EAST Version: 2.0.1.4

EXHIBITAA

La présente invention concerne des compositions comprenant des microparticules poreuses et/ou un agent de suspension, tous deux biocompatibles tant au niveau cellulaire que tissulaire ou général, utilisables pour une implantation dans un tissu pour, en particulier, augmenter le volume de ce tissu (« *soft tissue augmentation* »), en vue notamment de corriger de manière durable un déficit d'aspect ou de fonctionnalité de ce tissu ou organe.

L'invention s'adresse tout particulièrement à la chirurgie plastique et esthétique, à la chirurgie reconstructrice, à la chirurgie urologique, etc...

L'utilisation d'implants pour la correction ou l'atténuation de lésions d'origine organique ou traumatique a connu une accélération rapide et continue depuis le début des années 80. Les matériaux de référence restent le collagène et les dérivés de silicone. D'autres polymères naturels, tels que par exemple l'acide hyaluronique, ou synthétiques prennent une importance croissante.

L'utilisation de dérivés d'origine animale rencontre de plus en plus de résistance, d'abord d'ordre psychologique, ensuite parce que la persistance de leur effet est limitée dans le temps.

De plus, il est connu que les composés d'origine animale, tels que le collagène bovin, sont à l'origine de réactions allergiques dans environ 3 % des cas. La fréquence et la gravité de ces réactions se trouvent aggravées par la nécessité de procéder à des injections répétées nécessaires au maintien d'un résultat satisfaisant. Les dérivés de silicone et d'huile de silicone, bien qu'interdits dans certains pays, restent parmi les plus utilisés pour obtenir un effet durable. Leur utilisation est cependant souvent associée à des problèmes locaux (siliconomes) ou de migration à des distances parfois considérables du site de leur implantation.

Une autre technique connue de comblement consiste à injecter des microsphères de matériaux divers (plastique, verre, céramique, ...) dans les tissus. Ces particules sont en général d'une taille supérieure à la limite d'absorption (phagocytose) par les monocytes, qui vont constituer une pellicule fibreuse à leur surface afin de les isoler des tissus environnants. De telles particules sont décrites par exemple dans le brevet US 5,344,452.

Le résultat de ces injections est généralement durable, mais il est connu que les particules peuvent migrer à distance de leur site d'implantation avec, comme complication, un risque d'obstruction des structures microvasculaires, pouvant entraîner une ischémie ou embolie.

On a maintenant trouvé qu'en utilisant des microparticules ayant une porosité contrôlée et/ou un agent de suspension, par exemple, sous forme de gel, on

pouvait obtenir une pénétration par des fibrilles protéiques et/ou glycaniques des tissus implantés permettant un ancrage matriciel micro-fibrillaire limitant significativement les risques de migration à distance du site d'implantation.

L'invention a donc pour objet une composition comprenant :

- 5 - des microparticules poreuses dont le diamètre des pores exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 kilodaltons, et
 - un agent de suspension biocompatible.

La composante solide de la composition selon l'invention est constituée de microparticules poreuses biocompatibles.

- 10 Les microparticules utilisées dans la composition selon l'invention auront de préférence une forme sphérique ou ovoïde, d'un diamètre supérieur à environ 10 μm , en particulier compris entre 30 et 100 μm , de préférence entre 30 et 60 μm .

- Lorsque les microparticules ne sont pas sphériques, on entend par « diamètre » le plus grand diamètre de la surface ayant la plus petite section
15 transversale.

Les particules de taille inférieure à 10 μm seraient facilement entraînées, activement ou passivement, à distance de leur site d'implantation.

- Inversement, l'utilisation de particules d'une taille supérieure à environ 100 μm risquerait de donner aux tissus une rugosité perceptible visuellement ou au
20 toucher dans le cas d'une implantation superficielle. De plus, le produit serait plus difficilement injecté au travers d'une aiguille de petit diamètre, 30G par exemple, nécessaire à une procédure atraumatique.

- Une caractéristique avantageuse des microparticules utilisables selon l'invention est qu'elles présentent une structure imparfaitement rigide, permettant
25 une légère déformation en cas de compression. Par « structure imparfaitement rigide », on entend une structure telle que sous l'effet d'une compression axiale d'une valeur maximale compatible avec la résistance du tissu vivant environnant (inférieure ou égale à environ 3 kg/cm²), les particules ne se briseront pas et leur taux de déformation selon cet axe sera compris entre 0 % et 40 %. Cette déformation
30 limitera la tendance au déplacement des particules, phénomène connu dans le cas de particules rigides sous l'appellation « effet graine de melon » (« melon pip effect »), qui est d'autant plus accentué que la surface des microparticules est lisse et lubrifiée.

- Les microparticules utilisables selon l'invention, qui peuvent constituer l'essentiel de la composition, présentent une structure poreuse. Le diamètre des pores
35 est déterminé de façon à exclure la pénétration des particules par des éléments figurés de taille supérieure à 1 000 kilodaltons. On recherchera une porosité telle qu'elle

favorisera la pénétration de macromolécules de structure naturellement présentes dans les tissus environnant l'implant. Ces macromolécules, en particulier d'élastine, de collagène ou de glycosaminoglycanes (GAGs), de nature microfibrillaire, forment un réseau intriqué qui relie les microparticules qu'elles pénètrent.

5 En particulier, les microparticules ont des pores dont le diamètre exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire compris entre 0,5 kilodalton et 5 000 kilodaltons, de préférence entre 1 kilodalton et 1 000 kilodaltons.

Le système d'ancrage ainsi obtenu forme une structure souple et élastique dont la cohérence s'accroît dans le temps au fur et à mesure qu'un nombre croissant
10 de liens microfibrillaires en assure la réticulation. La solidité et la consistance des structures ainsi obtenues ressemblent à celles de la matrice extracellulaire, assurant un confort et un aspect optimal.

Cette consistance souple et déformable des éléments comme de l'ensemble, assure un risque minimum de traumatisme, générateur de lésions et d'infection, des
15 tissus.

De préférence, les microparticules sont présentes dans la composition à raison d'environ 0,1 % à 75 % en poids, de préférence de 10 % à 40 %, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total de la composition.

Le matériau constituant les microparticules sera cyto- et hystocompatible, et
20 plus généralement biocompatible au sens de la Norme ISO EN 10993. Il sera de préférence un polymère, dont les monomères de départ ne présentent pas de caractère de toxicité incompatible avec l'utilisation envisagée.

On utilisera par exemple un polymère choisi parmi les polyamides, les polyester ; le polypropylène ; le polyéthylène, de préférence « haute densité » ; les
25 dérivés du polyéthylène tels que le polytétrafluoroéthylène, le polyéthylène téréphtalate ; les polyacrylates ; les polyacrylamides ; les méthacrylamides ; les polysulfones ; les polyvinyles, notamment la polyvinylpyrrolidone (PVP), le divinylbenzène ; les polysaccharides éventuellement réticulés ; les polylactides et polyglycolides ; les polystyrènes ; les méthylstyrènes ; le dextran ou l'agarose
30 réticulé.

Selon l'invention, on utilisera de préférence un polymère vinylique hydrophile et riche en radicaux hydroxyle (OH), dont la composition atomique est exclusivement constituée de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, et dont la polymérisation est totale. Un tel polymère est d'utilisation courante dans la
35 fabrication d'implants et comme constituant de dispositifs médicaux implantables.

Il est également d'utilisation courante au contact de substances chimiques ou biotechnologiques à visée thérapeutique.

Un autre avantage de ce polymère est la disponibilité commerciale de microparticules présentant les caractéristiques techniques et les garanties d'innocuité compatibles avec l'utilisation prévue de l'objet de l'invention.

Les microparticules sont préparées par des procédés usuels décrits dans la littérature, notamment par polymérisation en bloc ou en émulsion.

Dans le cas de la polymérisation en bloc, la solution aqueuse contenant les divers monomères et l'initiateur est soumise à une polymérisation en phase homogène. Le bloc de gel aqueux obtenu est ensuite fractionné en grains, par exemple par passage à travers les mailles d'un tamis.

La polymérisation en émulsion peut fournir directement le gel aqueux sous forme de microparticules de taille déterminée. Elle peut être effectuée par exemple en versant la solution aqueuse contenant les divers monomères dans une phase liquide organique, non miscible à l'eau, maintenue en agitation et contenant éventuellement un agent émulsifiant, puis en introduisant un initiateur de polymérisation.

De tels procédés, qui sont bien connus de l'homme du métier, sont notamment décrits dans la demande EP 040 124.

Une autre technique usuelle dans le domaine est le séchage à contre-courant d'air chaud et sec (« spray drying ») d'un nébulisat de polymère.

Un élément important du bon fonctionnement de l'invention est la nature et les caractéristiques de l'agent de suspension dans lequel les microparticules peuvent être en suspension ou qui peut constituer l'essentiel, voire la totalité, de la composition. Cet agent de suspension peut être un liquide ou un gel.

Cet agent devra permettre de maintenir les particules en suspension dans les conditions normales de conservation et d'utilisation de l'ensemble. A une température et à un pH voisins des conditions de la physiologie, c'est-à-dire un pH compris entre environ 6 et 8 et à une température comprise entre + 25°C et + 40°C, dans des conditions d'isotonicité, ledit agent aura de préférence une densité comprise entre environ 0,85 et 1,35 et une viscosité apparente caractérisée par μ_0 inférieur ou égal à 300 Pa.s et μ_∞ supérieur ou égal à 10 Pa.s (mesurée selon le modèle rhéologique de Herschel-Buckley).

La consistance de l'agent de suspension sera adaptée au mode d'implantation choisi, par exemple permettant une injection intradermique ou sous cutanée.

La consistance du gel devra être aussi proche que possible de celle du tissu vivant dans lequel il est prévu qu'il soit implanté. Cette consistance variera par exemple entre celle d'un tissu conjonctif pour le moins ferme et celle du cartilage pour le plus ferme. Un façonnage préalable à une implantation chirurgicale plus invasive pourra être réalisé par moulage seul ou complété (tranché, poli, râpé, scié, ...) par utilisation des instruments chirurgicaux habituels.

En principe, tout type de liquide ou de gel biocompatible, peu ou pas résorbable, compatible avec la nature des microparticules peut convenir. Dans le cas d'un gel, celui-ci peut éventuellement être partiellement ou totalement réticulé.

Dans ce cas, la porosité dudit agent de suspension, évaluée par l'espace moyen entre les noeuds de réticulation sera telle qu'elle exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1 000 kilodaltons.

Une caractéristique particulièrement avantageuse de la présente invention consiste dans l'utilisation d'un agent de suspension, de préférence un gel, dont la charge électrique sera globalement positive.

En effet, les macromolécules fibrillaires assurant une liaison physique entre les microsphères portent des charges négatives. Dans un milieu globalement neutre, la diffusion de ces molécules serait seulement passive, et donc lente et limitée.

Les charges positives présentes au sein de l'agent de suspension, de préférence un gel, auront au contraire un effet attractif pour ces macromolécules, assurant une diffusion active plus rapide et favorisant des concentrations élevées dans l'ensemble de la masse de l'agent de suspension.

Le rapprochement macromolécules fibrillaires et microparticules sera ainsi favorisé. Une charge globale négative de l'agent de suspension aurait bien entendu un effet opposé.

L'agent de suspension peut également contenir une ou plusieurs substances pharmacologiquement actives, en particulier un agent analgésique ou anti-inflammatoire.

Le contrôle d'une charge électrique différentielle entre l'implant et le milieu extérieur peut être exploité pour contrôler le taux de diffusion centrifuge ou centripète de substances vers ou en provenance de l'implant, en particulier dans le cas de la délivrance de substances pharmacologiquement actives.

De plus, l'utilisation d'un agent de suspension, de préférence un gel, portant une charge électrique globalement positive présente l'avantage d'éviter les calcifications au niveau du site d'implantation.

Selon un aspect ultérieur de l'invention, un agent de suspension dont la porosité et/ou la charge positive globale sont telles que définies ci-dessus peut être utilisé à lui seul pour la fabrication d'un implant hétérologue histocompatible.

Selon l'invention, on peut utiliser comme agent de suspension des solutions
5 ou gels constitués ou contenant une solution de polymères d'origine naturelle, tels que par exemple les celluloses, les celluloses modifiées et leur dérivés, comme par exemple la carboxyméthylcellulose, ou encore les polysaccharides cationiques d'origine naturelle, biotechnologique ou synthétique, comme par exemple la chitine, le chitosane et leurs dérivés tels que les dérivés carboxyméthyl-, carboxyéthyl-, N-
10 acyl-, N-carboxyalkyl-, N-carboxyacyl-, O-carboxyalkyl, hydroxyalkyl et leurs sels.

Dans un aspect avantageux, on utilisera une solution aqueuse desdits polymères.

Une solution aqueuse de chitosane à 3 % et réticulée, par exemple par un aldéhyde, convient parfaitement à l'application de l'invention à un implant
15 intradermique.

Toutefois, des molécules d'origine naturelle telles que le chitosane sont incompatibles avec des méthodes de stérilisation par rayonnement gamma, ce qui en limite l'utilisation à des dispositifs préparés aseptiquement plutôt que stériles.

Une forme avantageuse de l'invention consiste en l'utilisation d'un gel
20 synthétique, par exemple un polymère d'acrylamide substitué ou non, de vinylpyrrolidone, d'acrylate d'hydroxyalkyle ou un copolymère d'acrylamide substitué ou non substitué et d'une autre molécule portant une charge électrique positive tel qu'un monomère cationique ammonium quaternaire tel que, par exemple, des monomères de type diallyldiméthylammonium, (2-(méthacryloylamino)-propyl)
25 triméthylammonium, (2-(méthacryloyloxy)éthyl)triméthylammonium ou (2-acryloyloxy)éthyl triméthylammonium disponibles commercialement. La préparation de tels polymères ou copolymères par des techniques usuelles de polymérisation sont décrits dans la littérature. Le composé préféré dans le cadre de la présente invention est un gel faiblement réticulé de poly(acrylamide-co-
30 diallyldiméthylammonium).

Ce composé dont la biocompatibilité a été montrée conformément aux spécifications de la norme ISO EN 10993 présente l'avantage d'une grande modularité, en fonction de sa concentration et de son taux de réticulation.

Il est en outre parfaitement stérilisable par rayonnement gamma à des doses
35 stérilisatrices égales ou supérieures à 25 kgy.

Il peut facilement être obtenu avec des tailles de maille reproductibles et homogènes, selon des techniques bien connues de l'homme du métier.

La diffusion active des macromolécules fibrillaires à travers la matrice de ce gel est donc parfaitement assurée de façon également reproductible et fiable, tout en empêchant la diffusion de cellules entières, limitant ainsi au minimum des éventuelles réactions inflammatoires de type dit « à corps étranger ».

Un autre objet de la présente invention est donc de fournir un implant biocompatible, facilement injectable, procurant une augmentation tissulaire durable, et dont les risques de migration à distance du site d'implantation sont limités au minimum.

Selon un de ses aspects, l'invention concerne donc également un implant hétérologue histocompatible comprenant une composition telle que décrite ci-dessus.

Elle concerne également un implant hétérologue histocompatible comprenant un agent de suspension ayant les caractéristiques définies plus haut.

L'invention a également pour objet l'utilisation de ladite composition ou de l'agent de suspension tel que défini plus haut pour la fabrication d'un implant hétérologue histocompatible, ledit implant étant en particulier utilisable en chirurgie plastique, esthétique, reconstructrice et urologique.

Ladite composition ou ledit agent de suspension peuvent, selon un aspect préféré de l'invention, être utilisés pour fabriquer une prothèse mammaire injectable. Les prothèses mammaires injectables contenant ladite composition ou ledit agent de suspension représentent un aspect ultérieur de l'invention.

En résumé, la présente invention permet le développement et l'utilisation de matériaux implantables assurant un ancrage durable et atraumatique dans la matrice extracellulaire en particulier.

L'invention est illustrée par les exemples ci-après :

EXEMPLE 1

Gel injectable par voie intradermique pour la correction durable de rides et de dépressions cicatricielles, du galbe des lèvres, etc...

| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 30 | . microparticules d'acétate de polyvinyle (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457) | 200 mg |
| | . acrylamide | 35 mg |
| | . bis acrylamide | 1,75 mg |
| | . diallyldiméthylammonium (DADMA) | 2 mg |
| 35 | . eau ppi | qsp 1 ml. |

Des corrections superficielles fines, y compris de lésions de type « vergéture », seront effectuées avec une préparation de l'Exemple 1 ou mieux de l'Exemple 2 ci-dessous.

5 Ces mêmes compositions sont aussi particulièrement adaptées aux techniques de resurfaçage parfois nécessaires après un traitement par lipoaspiration et pour lesquelles l'injection de graisse autologue est un palliatif imparfait.

EXEMPLE 2

10 Gel injectable comme à l'exemple 1, mais destiné à une correction réversible dans le temps

- . microparticules d'acétate de polyvinyle
(HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457) 200 mg
- . chitosane stabilisé 20 mg
- . tampon PB qsp 1 ml.

15 La composition du tampon PB est la suivante :

- Chlorure de magnésium ($MgCl_2, 4,5 H_2O$) 0,1763 g
- Dihydrogénophosphate de sodium (NaH_2PO_4) 0,0358 g
- Disodium hydrogénophosphate ($Na_2HPO_4, 12H_2O$) 0,2758 g
- Chlorure de sodium (NaCl) 8,7660 g
- 20 - Eau ppi : qsp 1 000 ml

La formule de l'exemple 2 permet une correction durable par apport des microparticules non-résorbables ; toutefois, le chitosane est, lui, résorbable et représente environ 50 % du volume initial de l'implant ; le volume résiduel sera donc environ la moitié du volume initial.

25 Une variante ne contenant pas de microparticules permettra une correction transitoire dont la durée sera limitée à environ 1 an, et devra être renouvelée. Elle sera particulièrement indiquée dans le cas de sites évolutifs, un amaigrissement par exemple pouvant rendre un implant non-résorbable visible et disgracieux. Elle constitue le complément idéal des implants définitifs, ceux-ci ne devant pas apporter
30 une correction totale et en aucun cas une sur-correction.

EXEMPLE 3

Une variante de l'exemple 1 comportant une plus forte concentration, en particulier de l'agent réticulant, sera particulièrement adaptée au traitement de
35 l'incontinence urinaire, toujours par voie injectable intratissulaire.

- . microparticules d'acétate de polyvinyle

| | | |
|---|----------------------------------------------------|-----------|
| | (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457) | 300 mg |
| | . acrylamide | 40 mg |
| | . bis acrylamide | 2,5 mg |
| | . DADMA | 3 mg |
| 5 | . eau ppi | qsp 1 ml. |

EXEMPLE 4

Kit pour correction peu invasive d'hypoplasie mammaire.

Afin de respecter des consistances et des sensations au toucher proches de la normale, autorisant en particulier la continuation de l'autocontrôle par palpation, et de ne pas interférer sensiblement avec les méthodes connues d'imagerie médicale éventuellement prescrites par la suite, les compositions et techniques suivantes sont préférées :

| | | |
|----|------------------------------------------------------------|-------------|
| | - pour injection au contact du plan musculaire supérieur : | |
| 15 | . microparticules d'acétate de polyvinyle | |
| | (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457) | 30 g |
| | . acrylamide | 4 g |
| | . bis acrylamide | 200 mg |
| | . DADMA | 200 mg |
| 20 | . eau ppi | qsp 100 ml. |
| | - pour injection au plan sous-glandulaire et superficiel : | |
| | . microparticules d'acétate de polyvinyle | |
| | (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457) | 15 g |
| 25 | . acrylamide | 3 g |
| | . bis acrylamide | 120 mg |
| | . DADMA | 150 mg |
| | . eau ppi | qsp 100 ml. |

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant :

- des microparticules poreuses dont le diamètre des pores exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 kilodaltons, et
- un agent de suspension biocompatible.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les microparticules sont constituées d'un polymère biocompatible.

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les microparticules ont une forme sphérique ou ovoïde de diamètre supérieur à environ 10 μm , de préférence compris entre 30 μm et 100 μm , en particulier entre 30 et 60 μm .

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les microparticules ont des pores dont le diamètre exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire compris entre 0,5 kilodalton et 5 000 kilodaltons, de préférence entre 1 kilodalton et 1 000 kilodaltons.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les microparticules sont présentes dans la composition à raison d'environ 0,1% à 75% en poids, de préférence d'environ 10% à 40%.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les microparticules sont constituées d'un polymère vinylique hydrophile riche en radicaux hydroxyles.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les microparticules sont constituées d'un polymère choisi parmi les polyamides, les polyesters ; le polypropylène ; le polyéthylène ; les dérivés du polyéthylène ; les polyacrylates ; les polyacrylamides ; les méthacrylamides ; les polysulfones ; les polyvinyliques, notamment la polyvinylpyrrolidone, le divinylbenzène ; les polysaccharides éventuellement réticulés ; les polylactides et polyglycolides ; les polystyrène ; les méthylstyrènes ; le dextran ou l'agarose réticulé.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un liquide ou un gel constitué d'un polymère biocompatible.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un gel partiellement ou totalement réticulé dont la porosité exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 kilodaltons.

10. Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que l'agent de suspension a une charge électrique globalement positive.

5 11. Composition selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un liquide ou un gel constitué ou contenant une solution de polymères d'origine naturelle choisi parmi les celluloses, les celluloses modifiées et leur dérivés, les polysaccharides cationiques d'origine naturelle, biotechnologique ou synthétique, tels que la chitine, le chitosane, leurs dérivés et leurs sels.

10 12. Composition selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un liquide ou un gel choisi parmi les polymères d'acrylamide substitué ou non, de vinylpyrrolidone, d'acrylate d'hydroxyalkyle ou les copolymères d'acrylamide substitué ou non substitué et d'une autre molécule portant une charge électrique positive telle qu'un monomère cationique ammonium quaternaire.

15 13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un gel de poly(acrylamide-co-diallyldiméthylammonium) faiblement réticulé.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que l'agent de suspension contient une ou plusieurs substances pharmacologiquement actives.

20 15. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou d'un agent de suspension selon l'une quelconque des revendications 9 à 14 pour la fabrication d'un implant hétérologue histocompatible.

25 16. Utilisation selon la revendication 15 pour la fabrication d'un implant hétérologue solide histocompatible utilisable en chirurgie plastique, esthétique, reconstructrice ou urologique.

17. Utilisation selon la revendication 16 pour la fabrication d'une prothèse mammaire injectable.

18. Implant hétérologue histocompatible comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

30 19. Implant hétérologue histocompatible comprenant un agent de suspension constitué d'un polymère biocompatible selon l'une quelconque des revendications 9 à 14.

35 20. Prothèse mammaire injectable comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou un agent de suspension constitué d'un polymère biocompatible selon l'une quelconque des revendications 9 à 14.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 564412
FR 9814679

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X | US 5 336 263 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 9 août 1994 (1994-08-09) * colonne 3, ligne 9 - colonne 4, ligne 18 * * colonne 5, ligne 17 - colonne 6, ligne 8 * * colonne 7, ligne 17 - colonne 8, ligne 13 * * exemple 1 * | 1-8, 12, 14-20 |
| X | ----- DATABASE WPI Section Ch, Week 8221 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A11, AN 82-42503E XP002110800 & JP 57 063302 A (MOTOSATO Y), 16 avril 1982 (1982-04-16) * abrégé * | 1, 2, 4, 7, 8, 11 |
| X | ----- DATABASE WPI Section Ch, Week 9125 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 91-180992 XP002110801 & JP 03 108661 A (KURITA WATER IND LTD), 8 mai 1991 (1991-05-08) * abrégé * | 1-4, 7, 8 |
| X | ----- EP 0 073 593 A (DU PONT) 9 mars 1983 (1983-03-09) * page 4, ligne 7 - page 6, ligne 15 * | 1, 2, 4, 7-9 |
| A | ----- EP 0 730 847 A (MENLO CARE INC) 11 septembre 1996 (1996-09-11) * abrégé * * revendications * | 1, 2, 7-9 |
| ----- -/- | | |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur |
| 3 août 1999 | | Muñoz, M |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | |

2

EPO FORM 1503 (03.02) (PMD13)

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2785811

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 564412
FR 9814679

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| A | WO 93 15721 A (HUBBARD WILLIAM G) 19 août 1993 (1993-08-19) ----- | |
| | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.8) |
| | | |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur |
| 3 août 1999 | | Muñoz, M |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | |

2
EPO FORM 1503 03.92 (mod.15)

PTO 04-1609

French Patent No. 2 785 811

**COMPOSITION COMPRISING POROUS MICROPARTICLES AND A SUSPENSION
AGENT, AND ITS USE AS IMPLANT**

Jean Louis Bisson

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. FEBRUARY 2004
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY**

REPUBLIC OF FRANCE
NATIONAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROPERTY
PARIS
FRENCH PATENT NO. 2 785 811

| | |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Int. Cl. ⁷ : | A 61 L 27/00 A 61 F 2/02 2/12 |
| Filing No.: | 98 14679 |
| Filing Date: | November 18, 1998 |
| Publication Date: | May 19, 2000 Bulletin 00/20 |
| List of the documents cited in the preliminary search report: | Refer to the end of the present specification |

COMPOSITION COMPRISING POROUS MICROPARTICLES AND A SUSPENSION
AGENT, AND ITS USE AS IMPLANT

[Composition comprenant des microparticules poreuses et un agent de suspension et son utilisation en tant qu'implant]

| | |
|------------|---------------------------------------------|
| Inventor: | Jean Louis Bisson |
| Applicant: | PROCYTECH Company with limited liability |

The present invention concerns compositions comprising porous microparticles and/or a suspension agent, where both are biocompatible on the cellular, tissue, or general level, and usable for implantation in a tissue, in particular to increase the volume of this tissue ("soft tissue augmentation"), notably in view of correcting in a lasting manner a deficit in the appearance or the function of this tissue or organ.

The invention relates particularly to plastic and aesthetic surgery, reconstructive surgery, neurological surgery, etc.

* [The numbers in the right margin indicate the pagination in the original foreign text.]

The use of implants for the correction or the attenuation of lesions of organic or traumatic origin has rapidly and continuously accelerated since the beginning of the 1980s. The standard materials remain collagen and silicone derivatives. Other natural polymers, such as, for example, hyaluronic acid, or synthetics, are becoming increasingly important.

The use of derivatives of animal origin is encountering increasing resistance, first for psychological reasons, and also because the persistence of their effect is temporally limited.

In addition, it is known that compounds of animal origin, such as bovine collagen, cause allergic reactions in approximately 3% of the cases. The frequency and the severity of these reactions are worsened by the need to administer repeated injections, which are necessary to maintain a satisfactory result. The silicone and silicone oil derivatives, although prohibited in some cases, remain among the most used compounds to obtain a lasting effect. However, their use is often associated with local problems (siliconomas) or problems associated with migration, sometimes over considerable distances from the implantation site.

Another known substitution technique consists in injecting microspheres made of various materials (plastic, glass, ceramics, ...) into the tissues. In general, these particles have a size which is greater than the limit (phagocytosis) of absorption by the monocytes which will form a fibrous film on their surface to insulate the particles from the surrounding tissues. Such particles are described, for example, in US Patent 5,344,452.

The result of these injections is generally lasting, but it is known that the particles can migrate over some distance from their implantation site, resulting in the complication of a risk due to obstruction of the microvascular structures, which can result in ischemia or embolism.

It has now been found that by using microparticles presenting a controlled porosity and/or a suspension agent, for example, in the form of a gel, one can obtain the penetration of protein and/or glycan fibrils of the implanted tissues, allowing a micro-fibrillar matrix anchoring which significantly limits the risks of migration at a distance from the implantation site.

The object of the invention, therefore, is a composition comprising:

- porous microparticles whose pore diameter excludes the penetration of figured elements having a molecular weight of more than 1000 kilodalton, and
- a biocompatible suspension agent.

The solid component of the composition according to the invention consists of biocompatible porous microparticles.

The microparticles which are used in the composition according to the invention preferably have a spherical or ovoid form, and a diameter of more than approximately 10 μm , in particular a diameter of 30-100 μm , preferably 30-60 μm .

When the microparticles are not spherical, the term "diameter" is understood to refer to the largest diameter of the surface area having the smallest transverse cross section.

Particles having a size of less than 10 μm would be easily entrained, actively or passively, at a distance from their implantation site.

Conversely, the use of particles having a size greater than approximately 1000 μm would risk giving the tissues a visually perceivable roughness or a roughness which can be felt by touching in the case of a superficial implantation. In addition, it would be more difficult to inject the product through a needle with small diameter, for example, 30G, as required for an atraumatic procedure.

An advantageous characteristic of the microparticles which can be used according to the invention is that they present an imperfectly rigid structure, allowing a slight deformation in case of compression. The expression "imperfectly rigid structure" denotes a structure such that when exposed to the action of an axial compression having a maximum value which is compatible with the resistance of the surrounding living tissue (less than or equal to approximately 3 kg/cm^2), the particles will not break and their rate of deformation along this axis will be 0-40%. This deformation will limit the tendency of the particles to move, a phenomenon which is known in the case of rigid particles by the name of "melon pip effect."

The microparticles which can be used according to the invention, and which can make up most of the composition, present a porous structure. The diameter of the pores is determined so as to exclude the penetration of the particles by figured elements having a size of more than 1000 kilodalton. A porosity is sought which is such that it promotes the penetration of macromolecules having a naturally present structure into the tissues surrounding the implant. These macromolecules, in particular elastin, collagen or glycosaminoglycans (GAGs), which are of a microfibrillar nature, form an intricate network which connects the microparticles which they penetrate.

/3

In particular, the microparticles have pores whose diameter excludes the penetration of figured elements having a molecular weight of 0.5-5000 kilodalton, preferably 1-1000 kilodalton.

The anchoring system so obtained forms a flexible and elastic structure whose coherence is accentuated over time as an increasing number of microfibrillar links ensures its crosslinking. The solidity and the consistency of the structure so obtained resemble those of the extracellular matrix, thus ensuring optimal comfort and appearance.

This flexible and deformable consistency of the elements, as of the entire assembly, ensures a minimum risk of trauma which generates lesions and infection of the tissues.

It is preferred for the microparticles to be present in the composition in the amount of approximately 0.1-75 wt%, preferably 10-40 wt%, where the percentages are expressed with reference to the total weight of the composition.

The material which constitutes the microparticles will be cyto- and histocompatible, and more generally, biocompatible by the definition of the standard ISO EN 10993. It is preferably a polymer whose starting monomers do not present any character of toxicity which is incompatible with the considered use.

For example, one can use a polymer chosen from the polyamides, the polyesters; polypropylene; polyethylene, preferably "high density," the derivatives of polyethylene such as polytetrafluoroethylene, polyethylene terephthalate; the polyacrylates; the polyacrylamides; the methacrylamides; the polysulfones; the polyvinyls, notably polyvinylpyrrolidone (PVP), divinylbenzene; the optionally crosslinked polysaccharides; the polylactides and polyglycolides; the polystyrenes; the methylstyrenes; dextran or crosslinked agarose.

According to the invention, it is preferred to use a hydrophilic vinyl polymer which is rich in hydroxyl radicals (OH), whose atomic composition exclusively consists of carbon, oxygen and hydrogen, and whose polymerization is complete. Such a polymer is routinely used in the manufacture of implants and as a constituent of implantable medical devices.

It is also routinely used in contact with chemical or bioengineered substances which have a therapeutic use.

/4

Another advantage of this polymer is the commercial availability of microparticles which present the technical characteristics and the guarantees of safety which are compatible with the intended use of the object of the invention.

The microparticles are prepared by the usual procedures described in the literature, notably by block or emulsion polymerization.

In the case of block polymerization, the aqueous solution containing the different monomers and the initiator is subjected to a polymerization in a homogenous phase.

The block of aqueous gel obtained is then fractioned into grains, for example, by being passed through the meshes of a sieve.

The emulsion polymerization can directly yield the aqueous gel in the form of microparticles having a predetermined size. It can be carried out, for example, by pouring the aqueous solution containing the various monomers into an organic, water-immiscible, liquid phase, which one continues to stir, and which may optionally contain an emulsifier, followed by the introduction of a polymerization initiator.

Such methods, which are well known to the person skilled in the art, are notably described in application EP 040 124.

Another conventional technique in the field is drying with countercurrent flow of hot and dry air ("spray drying") of a polymer mist.

Important factors in the proper function of the invention are the nature and the characteristics of the suspension agent in which the microparticles can be suspended or which can constitute most, if not all, of the composition. This suspension agent can be a liquid or a gel.

This agent will have to make it possible to maintain the particles in suspension under normal conditions of storage and use of the entire assembly. At a temperature and a pH which approximate physiological conditions, that is a pH of approximately 6-8 and a temperature of +25°C to +40°C, and under conditions of isotonicity, said agent will preferably have a density of approximately 0.85-1.35 and an apparent viscosity characterized by μ_0 being less than or equal to 300 Pa·s and μ_∞ greater than or equal to 10 Pa·s (measured according to the rheological model of Herschel-Buckley).

The consistency of the suspension agent will be adapted to the implantation procedure used, for example, to allow intradermal or subcutaneous injection.

The consistency of the gel should be as close as possible to that of the living tissue into which it is to be implanted. This consistency will vary, for example, between that of a conjunctive tissue, as a less firm tissue, and that of cartilage, as a firmer tissue. A shaping, prior to a more invasive surgical implantation, can be achieved by molding alone, or it can be completed (cutting, polishing, filing, sawing, ...), using the usual surgical instrument.

/5

In principle, any type of biocompatible liquid or gel, with varying degrees of capacity for absorption, which is compatible with the nature of the microparticles, can be appropriate. In the case of a gel, the latter can optionally be partially or completely crosslinked.

In this case, the porosity of said suspension agent, evaluated by the mean spacing between the crosslinking nodes will be such that it excludes the penetration of figured elements having a molecular weight of more than 1000 kilodalton.

A particularly advantageous characteristic of the present invention consists of the use of a suspension agent, preferably a gel, whose overall electrical charge is positive.

Indeed, the fibrillar macromolecules ensure a physical bond between the microspheres which carry negative charges. In an overall neutral medium, the diffusion of these molecules would be only passive, and thus slow and limited.

On the other hand, the positive charges which are present in the suspension agent, preferably a gel, will have an attractive effect on these macromolecules, ensuring a more rapid active diffusion and promoting high concentrations in the overall composition of the suspension agent.

The fibrillar macromolecules and microparticles will thus be promoted to move toward each other. An overall negative charge of the suspension agent would naturally have the opposite effect.

This suspension agent can also contain one or more pharmacologically active substances, in particular an analgesic or an anti-inflammatory.

The control of a differential electrical charge between the implant and the external environment can be exploited to determine the rate of centrifugal or centripetal diffusion of substances toward or from the implant, in particular in the case of the delivery of pharmacologically active substances.

In addition, the use of a suspension agent, preferably a gel, which carries an overall positive electrical charge, presents the advantage of avoiding calcifications at the implant site.

According to another aspect of the invention, a suspension agent whose porosity and/or overall positive charge are as defined above can be used alone for the manufacture of a histocompatible heterologous implant.

/6

According to the invention, one can use, as a suspension agent, solutions or gels consisting of or containing a solution of polymers of natural origin, such as, for example, the celluloses, the modified celluloses and their derivatives, such as, for example, carboxymethylcellulose, or the cationic polysaccharides of natural, bioengineered or synthetic origin, such as, for example, chitin, chitosan, and their derivatives, such as the carboxymethyl, carboxyethyl, N-acyl, N-carboxyalkyl, N-carboxyacyl, O-carboxyalkyl, hydroxyalkyl derivatives and their salts.

According to an advantageous aspect, one uses an aqueous solution of said polymers.

A 3% chitosan aqueous solution, crosslinked, for example, by an aldehyde, is perfectly well suited for the application of the invention in an intradermal implant.

However, molecules of natural origin, such as chitosan, are incompatible with sterilization methods by gamma radiation, which limits their use to devices which are prepared under aseptic, rather than sterile, conditions.

An advantageous form of the invention consists of the use of a synthetic gel, for example, a polymer of substituted or unsubstituted acrylamide, of vinylpyrrolidone, of hydroxyalkyl acrylate or a copolymer of substituted or unsubstituted acrylamide and another molecule carrying a positive electric charge, such as a quaternary ammonium cationic monomer, for example, monomers of the types diallyldimethylammonium, (2-methylacryloylamino)propyltrimethylammonium, (2-(methacryloyloxy)ethyl)trimethylammonium or (2-acryloyloxy)ethyl trimethylammonium, which are commercially available. The preparation of such polymers or copolymers by the conventional polymerization techniques are [sic; is] described in the literature. The preferred compound in the context of the present invention is a weakly crosslinked gel of poly(acrylamide codiallyldimethylammonium).

This compound, whose biocompatibility has been shown to be in conformity with the specifications of the standard ISO EN 10993, presents the advantage of a high degree of modularity, as a function of its concentration and its crosslinking rate.

In addition, it can be perfectly sterilized by gamma radiation at sterilization doses equal to or greater than 25 kgy.

It can also be obtained with reproducible and homogeneous mesh sizes, using techniques which are well known to the person skilled in the art. /7

The active diffusion of fibrillar macromolecules through the matrix of this gel is thus perfectly ensured, in a reproducible and reliable manner, while preventing the diffusion of whole cells, thus limiting so-called "foreign body" inflammatory reactions to a minimum.

Another object of the present invention is thus to provide a biocompatible implant which can easily be injected, procures a lasting tissue augmentation and is associated with minimal risks of migration at a distance from the implantation site.

According to one of its aspects, the invention thus also concerns a histocompatible heterologous implant comprising a composition as described above.

It also concerns a histocompatible heterologous implant comprising a suspension agent having the above-defined characteristics.

The invention also relates to the use of said composition or suspension agent as defined above for the manufacture of a histocompatible heterologous implant, said implant being usable, in particular, in plastic, aesthetic, reconstructive and urologic surgery.

Said composition or said suspension agent can, according to a preferred aspect of the invention, be used to manufacture an injectable mammary prosthesis.

The injectable mammary prostheses containing said composition or said suspension agent represent a later aspect of the invention.

In summary, the present invention allows the development and the use of implantable materials ensuring, in particular, a lasting and atraumatic anchoring in the extracellular matrix.

The invention is illustrated by the following examples:

Example 1

Gel which can be injected by the intradermal route for the lasting correction of wrinkles and scar-associated depressions, shape of the lips, etc.

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| · microparticles of polyvinyl acetate (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals Reference 8-07457) | 200 mg |
| · acrylamide | 35 mg |
| · bisacrylamide | 1.75 mg |
| · diallyldimethylammonium (DADMA) | 2 mg |

· water ppi qsp 1 mL.

Fine superficial corrections, including lesions of the "stretch mark" type, are made using a preparation of Example 1 or, better, of Example 2 below. /8

The same compositions are also particularly well suited for the resurfacing techniques which are sometimes required after liposuction treatment and for which the injection of autologous fat is an imperfect palliative.

Example 2

Gel which can be injected, as in Example 1, but which is intended for a correction which can be reversed over time.

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| · microparticles of polyvinyl acetate (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals Reference 8-07457) | 200 mg |
| · stabilized chitosan | 20 mg |
| · PB buffer | qsp 1 mL. |

The composition of the PB buffer is as follows:

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| - Magnesium chloride (MgCl_2 , 4.5 H_2O) | 0.1763 g |
| - Sodium dihydrogenophosphate (NaH_2PO_4) | 0.0358 g |
| - Disodium hydrogenophosphate (Na_2HPO_4 , 12 H_2O) | 0.2758 g |
| - Sodium chloride (NaCl) | 8.7660 g |
| - Water ppi: qsp | 1000 mL |

The formula of Example 2 allows a lasting correction by providing nonadsorbable microparticles; however, chitosan is absorbable and it represents approximately 50% of the initial volume of the implant; the residual volume will thus be approximately half of the initial volume.

A variant which does not contain any microparticles will allow a transient correction, whose duration will be limited to approximately 1 year, and which will have to be repeated. It is particularly indicated for the case of actively evolving sites, where, for example, weight loss can make an unabsorbable implant visible and unsightly. It constitutes the ideal complement for permanent implants, which should not provide a total correction and most of all should not overcorrect.

Example 3

A variant of Example 1 comprising a stronger concentration, particularly of the crosslinking agent, will be especially adapted to the treatment of urinary incontinence, by the route of intratissue injection.

· microparticles of polyvinyl acetate

| | | |
|----------------------------------------------------------|-----------|----|
| (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals Reference 8-07457) | 300 mg | /9 |
| · acrylamide | 40 mg | |
| · bisacrylamide | 2.5 g | |
| · DADMA | 3 mg | |
| · water ppi | qsp 1 mL. | |

Example 4

Kit for low invasive correction of mammary hypoplasia.

To maintain consistency and sensation to the touch--which should be close to normal, in particular they should allow a person to continue self-examination by palpation and they should not substantially interfere with known medical imaging procedures which may be prescribed later--the following compositions and techniques are preferred:

- for injection in contact with the upper muscle level:

· microparticles of polyvinyl acetate

| | |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals reference 8-07457) | 30 g |
| · acrylamide | 4 g |
| · bisacrylamide | 200 mg |
| · DADMA | 200 mg |
| · water ppi | qsp 100 mL. |

- for injection at the subglandular and superficial level:

· microparticles of polyvinyl acetate

| | |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals reference 8-07457) | 15 g |
| · acrylamide | 3 g |
| · bisacrylamide | 120 mg |
| · DADMA | 150 mg |
| · water ppi | qsp 100 mL. |

Claims

/10

1. Composition comprising:

- porous microparticles whose pore diameter excludes the penetration of figured elements having a molecular weight of more than 1000 kilodalton, and

- a biocompatible suspension agent.

2. Composition according to Claim 1, characterized in that the microparticles consist of a biocompatible polymer.

3. Composition according to one of Claims 1 or 2, characterized in that the particles have a spherical or ovoid shape with a diameter greater than approximately 10 μm , preferably 30-100 μm , in particular 30-60 μm .

4. Composition according to any one of Claims 1-3, characterized in that the microparticles have pores whose diameter excludes the penetration of figured elements having a molecular weight of 0.5-5000 kilodalton, preferably 1-1000 kilodalton.

5. Composition according to any one of Claims 1-4, characterized in that the microparticles are present in the composition in the amount of approximately 0.1-75 wt%, preferably approximately 10-40 wt%.

6. Composition according to any one of Claims 1-5, characterized in that the microparticles consist of a hydrophilic vinyl polymer rich in hydroxyl radicals.

7. Composition according to any one of Claims 1-5, characterized in that the microparticles consist of a polymer chosen from the polyamides, the polyesters; polypropylene; polyethylene; the derivatives of polyethylene; the polyacrylates; the polyacrylamides; the methacrylamides; the polysulfones; the polyvinyls, notably polyvinylpyrrolidone, divinylbenzene; the optionally crosslinked polysaccharides; the polylactides and polyglycolides; the polystyrene [sic; polystyrenes]; the methylstyrenes; dextran or crosslinked agarose.

8. Composition according to any one of Claims 1-7, characterized in that the suspension agent is a liquid agent or a gel consisting of a biocompatible polymer.

9. Composition according to Claim 8, characterized in that the suspension agent is a partially or completely crosslinked gel whose porosity excludes the penetration of figured elements having a molecular weight of more than 1000 kilodalton.

10. Composition according to Claim 8 or 9, characterized in that the suspension agent has an overall positive electrical charge.

/11

11. Composition according to one of Claims 8-10, characterized in that the suspension agent is a liquid or a gel consisting of or containing a solution of polymers of natural origin, chosen from the celluloses, the modified celluloses and their derivatives, the cationic polysaccharides of natural, bioengineered or synthetic origin, such as chitin, chitosan, their derivatives and their salts.

12. Composition according to any one of Claims 8-10, characterized in that the suspension agent is a liquid or a gel chosen from the polymers of substituted or unsubstituted acrylamide, of vinylpyrrolidone, of hydroxyalkyl acrylate, or the copolymers of substituted or unsubstituted acrylamide and of another molecule bearing a positive electric charge, such as a quaternary ammonium cationic monomer.

13. Composition according to Claim 12, characterized in that the suspension agent is a weakly crosslinked gel of poly(acrylamide-co-diallyldimethylammonium).

14. Composition according to any one of Claims 1-14, characterized in that the suspension agent contains one or more pharmacologically active substances.

15. Use of a composition according to any one of Claims 1-14 or of a suspension according to any one of Claims 9-14 for the manufacture of a histocompatible heterologous implant.

16. Use according to Claim 15 for the manufacture of a histocompatible solid heterologous implant which can be used in plastic, aesthetic, reconstructive or urologic surgery.

17. Use according to Claim 16 for the manufacture of an injectable mammary prosthesis.

18. Histocompatible heterologous implant comprising a composition according to any one of Claims 1-14.

19. Histocompatible heterologous implant comprising a suspension agent consisting of a biocompatible polymer according to any one of Claims 9-14.

20. Injectable mammary prosthesis comprising a composition according to any one of Claims 1-14 or a suspension agent consisting of a biocompatible polymer according to any one of Claims 9-14.

FRENCH REPUBLIC
National Institute
of Industrial Property

Application Number
FA 564412
FR 9814679

PRELIMINARY SEARCH REPORT
established on the basis of the most
recent claims filed before the start
of the search

| DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | Claims concerned in the examined document |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Category | Citation of document with indication where appropriate, of relevant passages | |
| X | US 5 336 263 A (ERSEK ROBERT A ET AL) August 9, 1994 (1994-08-09) * column 3, line 9 – column 4, line 18 * * column 5, line 17 – column 6, line 8 * * column 7, line 17 – column 8, line 13 * * Example 1 * --- | 1-8, 12, 14-20 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 8221 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A1, AN 82-42503E XP002110800 & JP 57 063302 A (MOTOSATO Y), April 16, 1982 (1982-04-16) * Abstract * --- | 1,2,4,7, 8,11 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9125 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 91-180922 XP002110801 & JP 03 108661 A (KURITA WATER IND LTD), May 8, 1991 (1991-05-08) * Abstract * --- | 1-4,7,8 |
| X | EP 0 073 593 A (DU PONT) Mach 9, 1983 (1983-03-09) * Page 4, line 7 – page 6, line 15 * --- | 1,2,4, 7-9 |
| A | EP 0 730 847 A (MENLO CARE INC) September 11, 1996 (1996-09-11) * Abstract * * Claims * --- | 1,2,7-9 |
| Date of completion of the search August 3, 1999 | | Examiner Muñoz, M |
| CATEGORY OF CITED DOCUMENTS | | |
| X: Particularly relevant if taken alone. Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category. A: Technological background. O: Non-written disclosure. P: Intermediate document. T: Theory or principle underlying the invention. E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date. D: Document cited in the application. L: Document cited for other reasons. &: Member of the same patent family, corresponding document. | | |

FRENCH REPUBLIC
National Institute
of Industrial Property

Application Number
FA 564412
FR 9814679

SEARCH REPORT
established on the basis of the most
recent claims filed before the start
of the search

| DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | Claims concerned in the examined document | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------|--|--------------------------------------------------------------|
| Category | Citation of document with indication where appropriate, of relevant passages | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 93 15721 A (HUBBARD WILLIAM G) August 19, 1993 (1993-08-19) ----- | | | | | | | | | | | | | |
| | | TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl.6) | | | | | | | | | | | | |
| Date of completion of the search August 3, 1999 | | Examiner Muñoz, M | | | | | | | | | | | | |
| <p align="center">CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</p> <table border="0"> <tr> <td>X: Particularly relevant if taken alone.</td> <td>T: Theory or principle underlying the invention.</td> </tr> <tr> <td>Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category.</td> <td>E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date.</td> </tr> <tr> <td>A: Technological background.</td> <td>D: Document cited in the application.</td> </tr> <tr> <td>O: Non-written disclosure.</td> <td>L: Document cited for other reasons.</td> </tr> <tr> <td>P: Intermediate document.</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td></td> <td>&: Member of the same patent family, corresponding document.</td> </tr> </table> | | | X: Particularly relevant if taken alone. | T: Theory or principle underlying the invention. | Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category. | E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date. | A: Technological background. | D: Document cited in the application. | O: Non-written disclosure. | L: Document cited for other reasons. | P: Intermediate document. | | | &: Member of the same patent family, corresponding document. |
| X: Particularly relevant if taken alone. | T: Theory or principle underlying the invention. | | | | | | | | | | | | | |
| Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category. | E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date. | | | | | | | | | | | | | |
| A: Technological background. | D: Document cited in the application. | | | | | | | | | | | | | |
| O: Non-written disclosure. | L: Document cited for other reasons. | | | | | | | | | | | | | |
| P: Intermediate document. | | | | | | | | | | | | | | |
| | &: Member of the same patent family, corresponding document. | | | | | | | | | | | | | |